**Les hépatites aiguës**

Tristan St-Jean-Gamache

Hiver 2016

Faculté de médecine de l’Université Laval

1. L’APPROCHE CLINIQUE

Les maladies du foie les plus fréquentes sont les hépatites (aiguës et chroniques), la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.

L’hépatite aiguë correspond à une inflammation aiguë du foie. La plupart du temps, on la retrouve chez les patients exempts de maladie hépatique chronique, mais ce n’est pas toujours le cas. En outre, la guérison est le plus souvent sans séquelle.

Le site prédominant de l’inflammation de l’hépatite aiguë peut varier et oriente le type de perturbation du bilan hépatique. Si ce sont les hépatocytes des lobules hépatiques qui sont atteints, il y aura cytolyse[[1]](#footnote-1), ce qui provoquera une augmentation des transaminases sériques (AST et ALT). Si ce sont plutôt les canalicules biliaires qui sont atteints, il y aura cholestase, ce qui provoquera une augmentation de la phosphatase alcaline sérique. Il est important de vérifier quelles enzymes sont élevées avant de poursuivre l’algorithme diagnostic.

Le degré d’élévation des enzymes hépatiques n’est pas forcément relié au degré d’insuffisance hépatique. Le foie est un organe qui possède une capacité de régénération, donc l’agression aiguë stimulera les hépatocytes à entrer dans le cycle cellulaire, l'ensemble des étapes qui constituent et délimitent la vie d'une cellule.

La présentation clinique de l’hépatite aiguë est variable et dépend de l’étiologie et de la sévérité de l’atteinte hépatique. Le tableau clinique varie entre l’absence de symptômes et l’insuffisance hépatique fulminante. Il pourra inclure :

* De l’ictère ;
* Des urines foncées ;
* Des selles pâles ;
* Une atteinte de l’état général ;
* De l’anorexie ;
* Un malaise à l’hypocondre droit ;
* Un syndrome viral[[2]](#footnote-2) ;
* Une encéphalopathie hépatique ;
* Une insuffisance rénale ;
* Une hypoglycémie.

Les trois derniers éléments sont associés à l’insuffisance hépatique aiguë, qui correspond à une altération des fonctions du foie, dont font partie le métabolisme et l’excrétion de la bile, la détoxification et le métabolisme de certains médicaments, la synthèse protéique (facteurs de coagulation et albumine, entre autres), la dégradation du NH3 et la néoglucogenèse[[3]](#footnote-3).

En cas d’insuffisance hépatique, il y aura une atteinte du métabolisme et de l’excrétion de la bilirubine, ce qui entraînera de l’ictère. Il aura également une coagulopathie résultant en une augmentation de l’INR et des risques de saignement. En outre, en raison de la diminution de la synthèse de l’albumine, il peut y avoir de l’œdème. De plus, la diminution de la détoxification, associée à une capacité diminuée de dégrader l’ammoniac, peut causer une encéphalopathie hépatique. Finalement, l’altération de la néoglucogenèse est responsable de l’hypoglycémie parfois observée dans les cas d’insuffisance hépatique.

L’hépatite fulminante est une altération aiguë grave de la fonction hépatocellulaire survenant à la suite de troubles majeurs de l'hémostase et dont le pronostic est sévère. Elle peut être :

* Hyperaiguë, si l’intervalle entre l’ictère et l’apparition d’encéphalopathie hépatique est inférieure à 7 jours, cas dans lequel le foie a tendance à bien récupérer ;
* Aiguë, si l’intervalle est de moins de 8 semaines mais de plus d’une semaine ;
* Subaiguë, si l’intervalle est inférieur à 24 semaines mais supérieur à 8 semaines, cas dans lequel le pronostic est moins bon (greffe hépatique plus souvent nécessaire).

Chacun des trois types d’hépatite fulminante est associé à des causes différentes.

Les hépatites aiguës incluent :

* Les hépatites virales hépatotropiques (A, B, C, D, E) ;
* Les hépatiques virales dues à des virus systémiques (virus Epstein-Barr, adénovirus, cytomégalovirus[[4]](#footnote-4), virus de l’herpès, parvovirus B19, virus varicelle‑zona, entérovirus, virus de l’immunodéficience humaine, influenza, etc.) ;
* Les hépatites auto-immunes ;
* Les hépatites métaboliques ;
* Les hépatites vasculaires ;
* Les hépatites associées à la grossesse.

Le bilan de l’hépatite aiguë inclut :

* Les IgM anti-HAV, les AgHBs, les IgM anti-HBc, les IgM anti-HCV, les IgG anti-HCV et l’ARN du virus de l’hépatite C ;
* Le monotest et la sérologie du virus Epstein-Barr ;
* Le dosage de l’acétaminophène ;
* Les ANA, les anti-LKM, les anticorps anti-muscles lisses et l’électrophorèse des protéines sériques (immunoglobulines G, A et M) ;
* Le dosage de la céruloplasmine, qui transporte le cuivre dans le foie ;
* L’imagerie hépatique (angio-TDM, angio-IRM et échographie Doppler) ;
* Le dosage de l’hormone β-hCG, qui sera positif chez une femme enceinte.

2. LES HÉPATITES VIRALES

Le virus de l’hépatite A, qui donne exclusivement des hépatites aiguës, est un virus à ARN qui se réplique dans le foie et qui est excrété dans la bile (donc dans les selles). On le retrouve typiquement dans des zones endémiques. Sa transmission est fécale-orale et sa période d’incubation, d’environ quatre semaines. L’hépatite A est souvent accompagnée d’un syndrome viral et sa sévérité augmente avec l’âge : en effet, chez les enfants, il y a rarement des symptômes (il peut y avoir un simple syndrome s’apparentant à la grippe). Un individu qui fait l’hépatite A peut développer des anticorps et se bâtir une immunité à long terme. Dans les cas d’hépatites A, l’hépatite fulminante est rare, mais on va tout de même vacciner les patients cirrhotiques s’ils n’ont pas les anticorps.

Le diagnostic de l’hépatite A se fait au moyen du dosage des IgM anti-HAV, qui se développent rapidement à la suite de l’attaque initiale (à plus long terme, ce sont les IgG anti-HAV qui se développeront et assureront l’immunité acquise). Le traitement est un traitement de support. Souvent, on va vacciner les proches de la personne atteinte.

L’hépatite B peut être aiguë ou chronique. C’est un virus à ADN qui s’intègre au génome de l’hépatocyte. La période d’incubation de l’hépatite B est de deux mois. S’il y a transmission verticale de la mère à l’enfant, il y a 90 % de chances que le virus devienne chronique. S’il y a transmission sexuelle ou parentérale, il n’y a que 5 % de chances que le virus s’installe de façon chronique.

On divise habituellement la progression des virus de l’hépatite en trois phases : la période d’incubation, la maladie aiguë et la convalescence (ou récupération). Dans le cas de l’hépatite B, l’élévation des transaminases sériques survient de façon concommitante à l’élévation des marqueurs sériques suivants :

* Le marqueur de réplication active AgHBe ;
* L’ADN du virus de l’hépatite B, qui permet de quantifier la réplication virale ;
* Les antigènes AgHBs, qui signent la présence du virus dans l’organisme.

En réaction, les IgM anti-HBc et les anticorps anti-HBe vont s’élever. Lorsque l’infection sera contrôlée, leurs taux sériques vont diminuer. C’est alors que se formeront les IgG anti-HBc et les IgG anti-HBs, responsables de l’immunité à plus long terme.

Les dommages de l’hépatite B aiguë résultent de la réaction immunitaire de l’hôte. Le tableau clinique varie entre l’absence de symptômes et l’insuffisance hépatique aiguë, tel que mentionné précédemment. Il y a très peu de chances de faire une hépatite fulminante dans le cas de l’hépatite B. Cette pathologie peut aussi être de type chronique, cas dans lequel elle est associée à des risques de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire.

Le diagnostic de l’hépatite B se fait au moyen des IgM anti-HBc et des AgHBs. Si la détection des IgM anti-HBc est positive, il s’agit d’une hépatite aiguë. Le traitement inclut le support en situation aiguë et la prise d’antiviraux en situation chronique. Il faut noter que des critères de traitement bien précis s’appliquent, ce qui signifie qu’il ne faut jamais prescrire d’antiviraux sauf si l’on est très à l’aise avec la prise en charge des hépatites virales. Si un contact avec une personne à risque est reporté par le patient, on peut procéder à la vaccination et/ou à l’administration d’immunoglobulines contre l’hépatite B (HBIG) par voie intramusculaire ou intraveineuse. L’hépatite B est une maladie à déclaration obligatoire.

L’hépatite D (δ) est causée par un virus à ARN qui a absolument besoin de la présence des antigènes AgHBs (hépatite B). En effet, l’ARN et l’antigène de surface du virus responsable de l’hépatite D doivent être recouverts d’AgHBs ; de cette façon, il peut y avoir multiplication grâce à l’appareil réplicatif du virus de l’hépatite B. Ainsi, l’hépatite D est souvent une co‑infection ou une surinfection de l’hépatite B ; elle est donc souvent associée aux hépatites fulminantes. Son diagnostic se fait au moyen du dosage des IgM anti-HDV et de l’ARN du virus de l’hépatite D.

L’hépatite C est surtout chronique (dans 75 % des cas). Il s’agit d’un virus à ARN qui est surtout transmis par voie parentérale, c’est-à-dire par une injection. La transmission sexuelle est possible, mais rare. On voit souvent l’hépatite C chez les utilisateurs de drogues intraveineuses. Avant 1982, il était aussi possible de l’obtenir par une transfusion sanguine. Le virus est directement cytopathique, c’est-à-dire que les altérations métaboliques, biochimiques et morphologiques de la cellule hôte infectée ne nécessitent pas d’intermédiaire. Les infections aiguës sont le plus souvent asymptomatiques ; s’il y a de l’ictère, c’est toutefois bon signe, puisque cela témoigne d’une réaction immunitaire plus manifeste qui suggère de plus grandes chances d’éradiquer le virus.

Le diagnostic d’hépatite C s’effectue au moyen de la détection de l’ARN du virus dans le sang et des anticorps anti-HCV, qui apparaissent plus tardivement. Notons par ailleurs que le développement d’une cirrhose post-hépatite C se fait à long terme (20 à 30 ans).

L’hépatite E, généralement aiguë, est causée par un virus à ARN et est retrouvée surtout chez les patients immunosupprimés. On la retrouve dans des zones endémiques :

* Mexique ;
* Asie du Sud-Est ;
* Moyen-Orient ;
* Inde ;
* Pakistan ;
* Région toulousaine.

La contamination de l’hépatite E se fait par voie fécale-orale. On retrouve le virus dans l’eau contaminée ou dans certains réservoirs animaux, notamment le porc, le sanglier et le chevreuil. L’hépatite E est rarement chronique ; s’il elle l’est, ce sera toujours chez un sujet immunosupprimé. Chez la femme enceinte comme chez les immunosupprimés, les risques d’hépatite fulminante associée sont de 25 %. Le diagnostic de l’hépatite E se fait au moyen du dosage des IgM anti-HEV et de l’ARN sérique du virus.

Le virus Epstein-Barr cause de la cytolyse hépatique dans 90 % des cas. En outre, chez 7 % des patients, on observera de l’ictère cholestatique (obstructif). À la formule sanguine complète, il faut rechercher des lymphocytes atypiques et des symptômes associés à la mononucléose.

L’hépatite due au cytomégalovirus est surtout retrouvée chez les patients immunodéprimés. Son diagnostic se fait au moyen de l’ADN du virus et des IgM anti-CMV.

L’hépatite due au virus de l’herpès (HSV) est surtout retrouvée chez les personnes âgées, chez les femmes enceintes et chez les patients immunosupprimés. Cette hépatite est associée à un risque assez élevé d’hépatite fulminante et à une cytolyse majeure. Son diagnostic se fait au moyen des IgM anti-HSV et/ou d’une biopsie hépatique. Finalement, le traitement se fait à l’aide d’antiviraux.

3. LES HÉPATITES TOXIQUES

Les hépatites toxiques sont dues à des produits naturels, des champignons, des drogues récréatives ou des médicaments : tous les médicaments peuvent entraîner une hépatite toxique, mais certains sont plus propices que d’autres. Il existe 2 types d’hépatotoxicité :

* Toxicité prévisible, proportionnelle à la dose administrée (ex. : acétaminophène) ;
* Réaction idiosyncrasique, imprévisible.

Les manifestations cliniques et biochimiques des hépatites toxiques sont très variables. Une hépatite toxique peut être asymptomatique, ou elle peut se présenter comme :

* Des anomalies aux tests du foie ;
* Une hépatite anictérique ;
* Une hépatite clinique ictérique ;
* Une hépatite fulminante.

De ce fait, les symptômes incluent l’ictère, les selles pâles, les urines foncées, le prurit, l’atteinte de l’état général, l’anorexie et les symptômes d’hypersensibilité (hyperéosinophilie, fièvre, éruptions cutanées). Il est à noter que la fièvre et les myalgies sont toutefois moins fréquentes.

Le bilan hépatique peut être très variable. Selon le médicament, il peut témoigner d’une atteinte hépatocellulaire, cholestatique ou mixte. Les anomalies histologiques sont multiples. Les médicaments suivants sont à l’origine d’une atteinte hépatocellulaire :

* L’acétaminophène (Tylenol®) ;
* L’amiodarone, un antiarythmique ;
* L’isoniazide, un antibiotique utilisé dans le traitement de la tuberculose ;
* Le méthotrexate, un antimétabolite utile dans le traitement de certains cancers ;
* La rifampicine, un antibiotique utilisé dans le traitement de la tuberculose.

L’acide amoxicilline-clavulanique (antibiotique) et la terbinafine (antifongique) causent des perturbations cholestatiques. Par ailleurs, l’azathiopine, utilisée dans le traitement des MII, la nitrofurantoïne, utilisée dans le traitement des infections urinaires, et le triméthoprim-sulfa-méthoxazole, un antibiotique, donnent des perturbations mixtes du bilan hépatique.

La majorité des hépatites toxiques sont auto-résolutives à l’arrêt de l’agent causal. Néanmoins, en cas d’atteinte hépatocellulaire avec ictère, il y a un taux de mortalité de 10 % ; les hépatites toxiques peuvent parfois évoluer jusqu’à la greffe hépatique. Pour terminer, il est important de noter que 25 % des cas d’hépatites fulminantes sont dus à une toxicité médicamenteuse.

4. L’HÉPATITE À L’ACÉTAMINOPHÈNE

L’acétaminophène est une cause fréquente d’hépatite médicamenteuse, et la cause la plus fréquente d’hépatite fulminante. Parfois, l’intoxication est volontaire – notamment dans certains suicides ou dans certaines tentatives de suicide. Parfois, il s’agit plutôt d’une mésaventure thérapeutique.

Au foie, l’acétaminophène est métabolisé par le cytochrome P450 en NAPQ1, qui se trouve à être la N-acétyl-p-benzoquinone imine. La NAPQ1 est hépatotoxique. Toutefois, elle peut être liée au glutathion et former un complexe inoffensif. Comme le glutathion a une capacité de conjugaison limitée à 4 g par jour, le fait de dépasser la posologie recommandée peut avoir des effets toxiques.

Il est aussi possible qu’il y ait une augmentation de la toxicité dans les cas suivants :

* Induction du cytochrome P450 (consommation chronique d’alcool, prise d’isoniazide, obésité, diabète, etc.) ;
* Déplétion du glutathion, notamment en situation de jeûne.

Le traitement de l’hépatite à l’acétaminophène se fait au moyen de la N-acétylcystéine. Cette molécule joue le rôle du glutathion et aurait aussi un rôle à jouer dans l’amélioration de la microcirculation hépatique. Idéalement, il faut procéder à l’administration dans les huit heures de l’ingestion, mais on doit tout de même le faire à tout moment si l’on suspecte une intoxication à l’acétaminophène.

5. LES AUTRES TYPES D’HÉPATITES AIGUËS

L’hépatite auto-immune peut être primaire ou induite par un médicament comme l’interféron ou divers antibiotiques – notamment la tétracycline. En cas d’hépatite auto-immune, il y aura une prolifération des auto-anticorps, qu’on pourra détecter à l’électrophorèse des protéines :

* Anticorps antinucléaire (ANA) ;
* Anticorps anti-microsomes du foie et du rein (anti-LKM) ;
* Anticorps anti-muscles lisses ;
* Immunoglobulines G ou autres gammaglobulines.

L’hépatite auto-immune est souvent retrouvée chez des patients ayant des antécédents personnels et familiaux d’atteintes auto-immunes. Il s’agit d’une maladie chronique qui peut évoluer jusqu’à la greffe dans les cas plus graves.

L’hépatite métabolique peut être causée par la maladie de Wilson (défaut d’excrétion du cuivre) ou par un déficit en α1-antitrypsine, qui protège les tissus contre des enzymes produites par des cellules inflammatoires[[5]](#footnote-5).

L’hépatite vasculaire est associée au syndrome de Budd-Chiari, qui résulte de l’obstruction d’au moins une des trois veines sus-hépatiques par une thrombose ou une tumeur. On retrouvera une congestion hépatique. La présentation peut être aiguë, subaiguë ou chronique, cas dans lequel il peut y avoir une évolution jusqu’à la cirrhose.

Le diagnostic du syndrome de Budd-Chiari se fait à l’angio-tomodensitométrie, à l’angio-IRM ou à l’échographie Doppler du foie. Il y a souvent une association avec un syndrome myéloprolifératif, caractérisé par une production anormale, d'allure cancéreuse, de certains types de cellules sanguines dans la moelle osseuse. Lors de l’investigation, il est donc important de rechercher un tel syndrome ou d’autres formes de thrombophilie. Les traitements incluent, dans l’ordre, l’anticoagulothérapie, le TIPS et la transplantation hépatique.

L’hépatite ischémique (aussi appelée « foie de choc ») n’est pas une vraie inflammation. Il s’agit plutôt d’une instabilité hémodynamique avec arythmies et hypoxémie majeure au foie qui provoque de la nécrose hépatocytaire.

1. Dissolution ou destruction des cellules. [↑](#footnote-ref-1)
2. En cas d’hépatite virale. [↑](#footnote-ref-2)
3. Synthèse du glucose à partir de composés non glucidiques. [↑](#footnote-ref-3)
4. Atteint les patients immunosupprimés. [↑](#footnote-ref-4)
5. Le déficit en α1-antitrypsine peut aussi être chronique. [↑](#footnote-ref-5)